

С.П. Залеток¹,
О.О. Кленов¹,
В.В. Бентрад¹,
М.П. Прилуцький¹,
Ю.В. Яніш¹,
Ю.В. Вітрук²,
Е.О. Стаховський²

¹ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України,

² Національний інститут раку, Київ, Україна

Ключові слова: рак передміхурової залози, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, шкала Глісона, агресивність пухлин, ризик прогресування, поліаміни, спермін.

ПОЛІАМІНИ ПРИ РАКУ ПРОСТАТИ: ЗВ'ЯЗОК З АГРЕСИВНІСТЮ ПУХЛИН ТА РИЗИКОМ ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ

Змінений метаболізм є однією з ключових молекулярних характеристик раку передміхурової залози (РПЗ). Пошук нових тканинних біомаркерів, які могли б слугувати для діагностики, оцінки агресивності та ризику прогресування РПЗ є актуальною проблемою. В цьому плані поліаміни (ПА) — спермін (Спн), спермідин, путресцин — речовини, що необхідні для проліферації і росту клітин, заслуговують на особливу увагу. **Мета:** дослідити рівні ПА в післяопераційних та біопсійних зразках доброякісних і злоякісних пухлин передміхурової залози людини для визначення потенційної можливості їх використання для більш точної диференційної діагностики, оцінки агресивності РПЗ та ризику прогресування захворювання. **Об'єкт і методи:** в дослідженні використані 120 післяопераційних зразків пухлинної тканини пацієнтів з РПЗ ($n = 100$) та з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ, $n = 20$), а також 40 зразків, отриманих при мультифокальній трепан-біопсії простати 20 первинних нелікованих хворих (20 зразків були оцінені як злоякісна тканина, 20 — як доброякісна). Для визначення ПА використовували метод високоефективної рідинної хроматографії високого тиску (ВЕРХ). Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики з застосуванням стандартних ліцензійних комп'ютерних програм STATISTICA 6.0, Microsoft Excel. Значимість відмінностей між показниками у різних групах оцінювали за допомогою t -критерію Стьюдента. Відмінності вважалися достовірними при $p < 0,05$. Для виявлення корелятивних зв'язків між досліджуваними показниками обчислювали коефіцієнти кореляції Спірмана. **Результати:** встановлено, що при гіперплазії простати рівні ПА значно вищі від таких у злоякісних пухлинах передміхурової залози. Найбільш суттєву різницю між РПЗ та ДГПЗ спостерігали для сперміну. Встановлено зв'язок між рівнем Спн і гістологічною оцінкою диференціювання РПЗ за шкалою Глісона та ризиком прогресування хвороби. **Висновки:** обернений зв'язок рівнів Спн зі ступенем диференціювання пухлин за шкалою Глісона та ризиком прогресування хвороби свідчать про участь Спн у формуванні агресивності РПЗ та демонструють перспективність його застосування як додаткового тканинного маркера для диференційної діагностики пухлин простати, оцінки злоякісності РПЗ та ризику прогресування захворювання.

Рак передміхурової залози (РПЗ) є одним із найпоширеніших видів раку у літніх чоловіків. Останніми роками у більшості країн світу стрімко зростає кількість хворих на РПЗ [1, 2]. Згідно даних Національного канцер-реєстру в Україні кількість первинних хворих на РПЗ у 2020 р. становила 6432 особи із захворюваністю 39,0 на 100 тис. та летальністю — 18,6 на 100 тис. Серед усіх онкологічних захворювань у чоловіків, віком 55–74 роки, ця патологія посідала друге (після раку легені) місце; питома вага РПЗ серед основних 5 нозологічних форм злоякісних захворювань населення України

складала 13,3%. У чоловіків віком ≥ 75 років захворюваність на РПЗ була на 1-му місці, його питома вага складала 19,2% [3]. Стрімке поширення РПЗ свідчить, що це захворювання є актуальною медичною та соціальною проблемою.

Відомо, що для злоякісних пухлин простати характерна гетерогенність не тільки за морфологічною будовою, а й за молекулярним і метаболічним профілем. Вважають, що змінений метаболізм є однією з ключових ознак раку [4, 5], в тому числі і РПЗ, що може обумовлювати різний клінічний перебіг захворювання [6]. Метаболізм при раку

порушується, щоб забезпечити метаболічні потреби неконтрольованої проліферації злоякісних клітин [7]. Перебудова клітинного метаболізму призводить до характерних метаболічних фенотипів, які можна використовувати для розробки ефективних методів скринінгу для раннього виявлення раку, стратегії відбору пацієнтів або оцінки відповіді на лікування [5, 8]. Окрім цього, змінений метаболізм може бути причиною метаболічних уразливостей, які будуть чутливі до певних агентів та можуть бути використані для розробки нових терапевтичних стратегій [9, 10].

Останніми роками проводяться широкі дослідження метаболізму РПЗ з метою виявлення нових тканинних біомаркерів, які могли б надати інформацію про стан процесів проліферації в пухлинних клітинах, схильність їх до метастазування, а також слугувати маркерами для уточненої диференціальної діагностики та для оцінки ризику прогресування РПЗ [5, 6, 11, 12].

На думку багатьох дослідників пошук нових клітинних метаболічних маркерів, які б дозволили прогнозувати агресивний потенціал новоутворень, можна віднести до найбільш пріоритетних і перспективних напрямків досліджень в сучасній онкоурології [5, 8, 10, 13]. Визначення клітинних молекулярних і метаболічних маркерів може надати об'єктивну інформацію стосовно природи злоякісного процесу в передміхуровій залозі, стану процесів проліферації і апоптозу в пухлинах, схильність пухлинних клітин до інвазії і метастазування та механізми розвитку резистентності до терапії [14]. Такі дані також дозволять не тільки покращити прогнозування агресивності перебігу захворювання, а й можуть стати основою для розробки нових персоналізованих схем терапії [5, 12, 15].

Поліаміни (ПА) — спермін (Спн), спермідин (Спд) та путресцин (Пут), як тканинні маркери раку простати, заслуговують на особливу увагу. Ці ендогенні полікатіони синтезуються у клітині і відіграють ключову роль у процесах проліферації та росту. Встановлено, що ПА виконують різні регуляторні функції в багатьох найважливіших метаболічних процесах, зокрема, в синтезі нуклеїнових кислот і білка. ПА входять до складу білок-синтезуючого апарату і залучаються до всіх ланок біосинтезу білка, проявляючи свою дію як на рівні транскрипції, так і на рівні трансляції і пост-трансляційної модифікації. ПА також стабілізують структуру рибосом, полісом, клітинних мембран та впливають на їх функціонування. ПА впливають на іонні канали та рецептори гормонів, здатні інгібувати/блокувати катіонні канали, знижувати/посилювати зв'язування гормону росту, фолікулостимулюючого гормону та інсуліну з їх мембранними рецепторами, впливають на зв'язування гліцину з рецептором глутамату NMDA (N-метил-

D-аспартат), активують рецептори естрогенів [16–19]. Окрім цього, ПА беруть участь у регуляції експресії багатьох генів, впливають на експресію онкогенів і розвиток злоякісних пухлин [20, 21]. Онкогени, в свою чергу, також можуть впливати на метаболізм і функції ПА, перешкоджаючи трансляції/експресії їх ключових ферментів [22, 23].

Відомо, що за відсутності або навіть за нестачі певної кількості ПА проліферація та ріст клітин не відбуваються. Численними дослідженнями показано, що для злоякісних новоутворень характерні значні зміни метаболізму ПА. Для злоякісних пухлин різних локалізацій встановлено багаторазове підвищення активності ферментів синтезу ПА (орнітіндекарбоксилази — ODC і S-аденозил-метионіндекарбоксилази — SAMDC) та рівня окремих фракцій ПА. Доведено, що зміни концентрації Спд, Спн та їх молярного співвідношення можуть бути однією з причин різної проліферативної активності, швидкості росту пухлинних клітин та здатності їх до інвазії [24–26].

Передміхурова залоза і секрет простати (простатична рідина) відіграли важливу роль у відкритті та розумінні біологічних функцій ПА. Так, поліамін Спн вперше був ідентифікований А. Левенгуком у спермі людини ще у 1677 р. Саме тому виділена А. Левенгуком речовина і отримала назву — Спн [27].

Примітно, що з поміж інших органів, для нормальної передміхурової залози людини характерні найвищі рівні ПА, особливо це стосується Спну [28, 29]. В передміхуровій залозі ПА виконують різні функції. Зокрема, мають вирішальне значення для регуляції клітинної проліферації та диференціювання епітеліальних клітин простати. Функції окремих ПА відрізняються: Спд і Пут відповідальні за проліферативну активність клітин, а Спн — за процеси диференціювання. Спн також бере участь у підтримці функціонального секреторного стану епітелію передміхурової залози, регулює утворення сім'яного згустку, модулює здатність сперми до запліднення та ін. [27, 30].

Трансформація клітин простати супроводжується характерними змінами активності метаболічних ферментів ПА та змінами вмісту останніх [31–35]. Протягом останніх десятиліть широко вивчали метаболізм ПА *in vitro* на культурах клітин раку передміхурової залози та *in vivo* на експериментальних тваринах [30, 31, 34, 35]. Досліджень на післяопераційних зразках пухлин простати людини значно менше [36, 37]. Разом з тим, результати таких досліджень в подальшому можуть бути використані не тільки для диференційної діагностики та оцінки агресивності злоякісних пухлин простати, а також для пошуку нових схем таргетної терапії РПЗ з застосуванням модуляторів та інгібіторів метаболізму ПА. У літературі є докази того, що інгібітор ключового фермента

біосинтезу ПА ОДС — α -диформетилорнітин (α -ДФМО) та інші інгібітори метаболізму ПА проявляють протипухлинну активність щодо злоякісних пухлин різних локалізацій, в тому числі і раку простати [26, 38, 39].

Метою даної роботи було: в післяопераційних та біопсійних зразках доброякісних і злоякісних пухлин передміхурової залози людини дослідити рівні ПА та їх зв'язок з агресивністю пухлин та ризиком прогресування захворювання.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для дослідження рівня ПА (Пут, Спд, Спн та їх ацетильованих форм) використані 120 післяопераційних зразків пухлинної тканини пацієнтів з РПЗ ($n = 100$) та з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ, $n = 20$), а також 40 зразків, отриманих при мультифокальній трепан-біопсії простати 20 первинних нелікованих хворих (20 зразків були оцінені як злоякісна тканина, 20 — як доброякісна). Обстеження та лікування пацієнтів проводили у відділенні пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України в період з липня 2018 р. по липень 2021 р. Середній вік хворих на РПЗ склав — $64,5 \pm 1,6$ років (діапазон — від 51 до 79 років); хворих на ДГПЗ — $67,4 \pm 1,5$ років (від 52 до 84 років).

Усі пацієнти були обстежені з використанням загальноклінічних та променевих методів діагностики згідно зі стандартами діагностики та лікування хворих, затверджених наказами МОЗ України: Наказ МОЗ України від 04.03.2009 № 135 “Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з доброякісною гіперплазією передміхурової залози”, Наказ МОЗ України від 02.04.2014 № 235 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при раку передміхурової залози”. Дослідження проведені відповідно до принципів Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації. За інформацією відділення пластично-реконструктивної онкоурології всі пацієнти дали письмову згоду на використання їх матеріалу в наукових цілях. Дослідження схвалено Біоетичним комітетом ІЕПОР НАН України.

Стадію РПЗ визначали за Міжнародною класифікацією злоякісних новоутворень TNM — 7 (2009 р.). Патоморфологічне дослідження гістологічних зрізів пухлин проведене на парафінових блоках (забарвлення зрізів гематоксиліном та еозинном) відповідно до Міжнародної гістологічної класифікації ВООЗ (2006). Морфологічними дослідженнями встановлено, що злоякісні пухлини обстежених хворих належать до аденокарцином. Сума балів за шкалою Глісона (GS) для більшості пацієнтів з аденокарциномами стадії I (T1a,b,c) ста-

новила 6–7; стадії II (T1c–T2a,b) — 6–8; стадії III (T3a,b) — 8–9; стадії IV (T4a,b) — 8–10 балів.

Залежно від клінічних даних та розповсюдженості пухлинного процесу хворим на РПЗ була проведена радикальна простатектомія або паліативна трансуретральна резекція (ТУР) простати. У хворих на ДГПЗ була виконана ТУР простати або черезміхурова аденомектомія. Біопсійні зразки були одержані при мультифокальній трепан-біопсії простати.

Пухлинний матеріал, отриманий після операції або біопсії, використовували негайно або заморожували в рідкому азоті і зберігали при -80°C до використання. Для визначення вмісту ПА використовували метод високоефективної рідинної хроматографії [40]. Хроматографічний аналіз зразків проводили на хроматографі Agilent 1200. Для аналізу використовували колонку Supelco Zorbax ODS I.D. $4,6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$. ПА розділяли протягом 20 хв в градієнті концентрації вода/ацетонітрил: від 50,0% до 100,0% ацетонітрилу. ПА визначали при довжині хвилі збудження 342 нм та емісії 512 нм. Розрахунок рівнів ПА проводили в нМолях/г сирової тканини. В якості стандартів використовували стандарти ПА (Пут $\times$ 2HCl, Спд $\times$ 3HCl, Спн $\times$ 4HCl) та їх ацетильованих форм. В дослідженнях використано розчинники та стандарти ПА фірми Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO).

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики з застосуванням стандартних ліцензійних комп'ютерних програм STATISTICA 6.0, Microsoft Excel. Значимість відмінностей між показниками у групах оцінювали за допомогою t -критерію Стьюдента. Відмінності вважалися достовірними при $p < 0,05$. Для виявлення зв'язків між рівнями ПА та агресивністю пухлин і ризиком прогресування обчислювали коефіцієнти кореляції Спірмана [41, 42].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівні ПА у злоякісних та доброякісних пухлинах передміхурової залози людини. Для визначення можливості використання ПА як маркерів для диференційної діагностики ми дослідили та провели порівняльний аналіз рівнів Спн, Спд, Пут та ацетильованих форм Спд і Спн в післяопераційних зразках РПЗ та ДГПЗ. В *табл. 1* представлені дані середніх значень рівнів ПА в зразках ДГПЗ та РПЗ.

Було виявлено, що в злоякісних пухлинах рівні ПА, окрім N^1 -ацетилСпд та $\text{N}^1, \text{N}^{12}$ -діацетилСпн значно нижчі ніж у доброякісних пухлинах. Так, рівні N^1 -ацетилСпд та $\text{N}^1, \text{N}^{12}$ -діацетилСпн у злоякісних пухлинах у 2,7 та 3,5 раза відповідно перевищували їх значення у доброякісних, а рівні Пут, Спд та Спн у РПЗ були нижчі за їхні значення в зразках ДГПЗ у 3,9; 2,8 і 9,2 раза, відповідно (див. *табл. 1*).

Таблиця 1

Рівні ПА в доброякісних (ДГПЗ) та злоякісних (РПЗ) пухлинах передміхурової залози

ПА	ДГПЗ, n=20	РПЗ, n=100
N ¹ -ацетилСпд	29,0 ± 6,0	79,0 ± 8,0 ¹
Пут	218,0 ± 72,0	56,0 ± 13,0 ³
Спд	178,0 ± 28,0	63,0 ± 8,0 ³
N ¹ -ацетилСпн	38,0 ± 6,0	17,0 ± 10,0
N ¹ ,N ¹² -ацетилСпн	1,2 ± 0,5	4,2 ± 1,2 ¹
Спн	3557,0 ± 582,0	385,0 ± 57,0 ³
Спд/Спн	0,05	0,16

Примітки: ¹ $p < 0,05$; ² $p < 0,01$; ³ $p < 0,001$ — порівняно з ДГПЗ.

Відомо, що як в клітинах ДГПЗ, так і РПЗ, зростає активність ОДС і рівні Пут мали б бути високими і в доброякісних, і в злоякісних пухлинах. Але у РПЗ, навпаки, ми спостерігали значне (у 3,9 раза) зменшення рівня Пут. Очевидно, це є наслідком зростання в РПЗ активності спермідинсинтази (СДС) [43]. В умовах підвищеної регуляції СДС з Пут продукується Спд, що, ймовірно, є причиною зменшення рівня Пут в клітинах РПЗ.

Зниження рівня Спд, яке ми виявили в злоякісних пухлинах простати, в свою чергу, можна пояснити підвищеною регуляцією Спн/Спд-ацетилтрансферази (ССАТ), яка спрямовує Спд на продукцію ацетилСпд. Виявлене зростання рівнів ацетильованих форм Спд (N¹-Ац-Спд), а також ацетильованих форм Спн (N¹-ац-Спн та N¹,N¹²-Ац-Спн) в загальній групі РПЗ, очевидно, є наслідком підвищеної активності ССАТ.

Серед досліджених ПА найбільш суттєву різницю між РПЗ та ДГПЗ спостерігали для Спн. Так, його рівень у зразках РПЗ був у 9,2 раза нижчий, ніж у зразках ДГПЗ. Різне зменшення вмісту Спн у злоякісних пухлинах позначалось на величині молярного співвідношення Спд/Спн. Значення Спд/Спн в тканині РПЗ було у 3 рази вищим, ніж у тканині ДГПЗ (відповідно 0,16 ум. од. та 0,05 ум. од.).

Отримані нами дані узгоджуються з думкою [44], що в злоякісних пухлинах передміхурової залози спостерігається помітне зниження кількості метаболітів, які у здоровій залозі при нормальному її функціонуванні синтезуються на експорт, (зокрема такі речовини як Спн, прості цукри та цитрат), а також з результатами робіт, де автори констатують, що виснаження (деплекція) Спн може свідчити про набуття клітинами передміхурової залози злоякісного фенотипу [34, 35].

Дані низки авторів [43, 44, 46–48] та власні результати [49] свідчать, що в клітинах РПЗ, на відміну від ДГПЗ, значно зростає активність ферментів катаболізму ПА — Спн/Спд-N¹-ацетилтрансферази (ССАТ) і сперміноксиди (СМО). При цьому ССАТ спрямовує Спн та Спд на продукцію їх ацетильованих форм, а СМО каталізує пе-

ретворення Спн до токсичного альдегіду 3-амінопропанолу, Н₂О₂ та Спд. Тому зменшення рівня Спн, яке спостерігається в тканині РПЗ, ймовірно, обумовлене підвищенням активності ССАТ та СМО.

Проведено аналіз залежності рівнів ПА в пухлинах передміхурової залози від стадії захворювання, ступеня диференціювання пухлин за шкалою Глісона, поширеності захворювання та ризику прогресування РПЗ.

Рівні ПА у злоякісних пухлинах передміхурової залози з різними стадіями захворювання. Розподіл хворих за клінічною стадією та за шкалою Глісона представлені в *табл. 2*.

Результати визначення вмісту всіх досліджених фракцій ПА в злоякісних пухлинах передміхурової залози в залежності від стадії захворювання наведені в *табл. 3*.

Як видно з представлених даних, рівні Пут при РПЗ стадії I значно перевищували показники при стадіях II, III та IV ($p < 0,01$). Рівні N¹-ацетилСпд та Спд дещо знижувалися з прогресуванням хвороби, але різниця в їхніх показниках в залежності від стадії була статистично недостовірною, за виключенням значного зниження рівня Спд при РПЗ стадії III ($p < 0,05$ порівняно з показником стадії I). Найнижчі значення N¹-ацетилСпн та

Таблиця 2

Розподіл хворих (n, %) на РПЗ за стадіями та за шкалою Глісона (Gleason Score)

Клінічна стадія	Кількість хворих	Сума балів за шкалою Глісона (GS)				
		GS 6	GS 7	GS 8	GS 9	GS 10
I	12 (12,0%)	8 (66,7%)	3 (25,0%)	1 (8,3%)	—	—
II	54 (54,0%)	18 (33,3%)	22 (40,7%)	11 (20,4%)	2 (3,7%)	1 (1,9%)
III	18 (18,0%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	7 (38,9%)	7 (38,9%)	—
IV	16 (16,0%)	—	3 (18,8%)	4 (25,0%)	6 (37,4%)	3 (18,8%)
Загальна кількість хворих	100 (100%)	28 (28,0%)	30 (30,0%)	23 (23,0%)	15 (15,0%)	4 (4,0%)

Рівні ПА (нМоль/г тканини) в пухлинній тканині в залежності від клінічної стадії РПЗ

ПА	Клінічна стадія			
	I (n=12)	II (n=54)	III (n=18)	IV (n=16)
N ¹ -ацетилСпд	126,0 ± 41,0	83,0±13,0	90,0 ± 15,0	80,0 ± 9,0
Пут	133,0 ± 43,0	30,0±12,0 ¹	25,0 ± 11,0 ¹	19,0 ± 8,0 ¹
Спд	92,0 ± 21,0	75,0±10,0	43,0 ± 9,0 ³	59,0 ± 12,0
N ¹ -ацетилСпн	0,5 ± 0,4	22,0 ± 8,0 ⁴	0,5 ± 0,1	2,4 ± 1,1
N ¹ ,N ¹² -ацетилСпн	13,0 ± 6,0	4,5 ± 1,2 ¹	2,6 ± 0,8 ¹	2,9 ± 1,2 ¹
Спн	990,0 ± 108,0	226,0 ± 45,0 ¹	218,0 ± 20,0 ¹	90,0 ± 19,0 ^{1,2}
Спд/Спн	0,09	0,33	0,20	0,65

Примітки: ¹ $p < 0,01$ — порівняно з стадією I; ² $p < 0,05$ — порівняно з стадіями I, II та III; ³ $p < 0,05$ — порівняно з стадією I; ⁴ $p < 0,01$ — порівняно з стадіями I, III та IV.

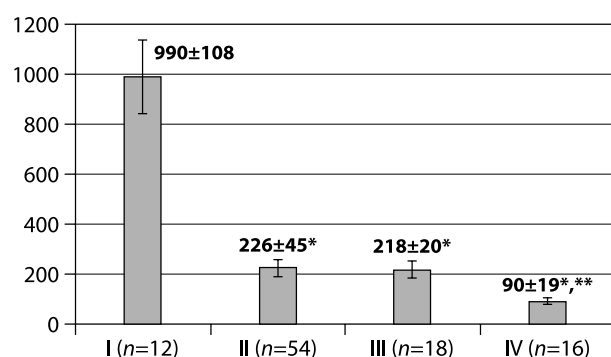


Рис 1. Рівні Спн (нМоль/г тканини) в злоякісних пухлинах передміхурової залози в залежності від стадії захворювання. * $p < 0,01$ — порівняно з стадією I; ** $p < 0,05$ — порівняно з стадіями II та III

N¹,N¹²-ацетилСпн також спостерігали при РПЗ стадії III. Найбільш значні зміни вмісту серед досліджуваних ПА в пухлинах спостерігали для Спн (див. табл. 2, рис. 1).

Рівень Спн в пухлинах стадії I у 4,4–11,0 разів перевищував їх значення при стадіях II–IV ($p < 0,01$). Найнижчі значення Спн виявлені у

пухлинах при IV стадії захворювання. Вірогідної різниці між рівнями Спн у пухлинах при стадіях II та III не виявлено ($p > 0,05$). Це може бути наслідком того, що при стадії II зустрічались пухлини з високим показником Глісона (GS8, GS9 та GS10), а при стадії III — з менш високим (GS6 та GS7) (див. табл. 2).

Молярне співвідношення Спд/Спн вважають показником проліферації. Прямої залежності показника Спд/Спн від стадії також не виявлено, хоча найнижчі його значення відмічені при РПЗ стадії I, а найбільш високі — при стадії IV (див. табл. 3).

Зв'язок рівнів Спн та інших фракцій ПА у тканині РПЗ з гістологічною оцінкою пухлин за шкалою Глісона та ризиком прогресування захворювання. Проаналізовано рівні ПА в залежності від гістологічної оцінки пухлин за шкалою Глісона; в пухлинах хворих з локалізованою та місцево поширеною формами РПЗ, а також з низьким, середнім і високим ризиком прогресування захворювання.

В залежності від гістологічної оцінки за шкалою Глісона пухлини розподілялись наступним чином: 28 пухлин — GS6 (3+3); 30 — GS7 (3+4);

Таблиця 4

Рівні ПА (нМоль/г тканини) в тканині РПЗ в залежності від ступеня їх диференціювання за шкалою Глісона

ПА	GS6 (n=28)	GS7 (n=30)	GS8 (n=23)	GS9 (n=15) + GS10 (n=4); (Σn=19)
N ¹ -ацетилСпд	97,0 ± 35,0	73,0 ± 29,0	86,0 ± 12,0	104,0 ± 22,0
Пут	40,0 ± 8,0	31,0 ± 14,0	35,0 ± 9,0	22,0 ± 8,0
Спд	100,0 ± 14,0	60,0 ± 13,0 ¹	72,0 ± 14,0	59,0 ± 17,0 ¹
N ¹ -ацетилСпн	0,0	3,0 ± 1,0	2,0 ± 1,0	0,0
N ¹ ,N ¹² -ацетилСпн	12,0 ± 4,0	2,0 ± 1,0 ⁴	4,0 ± 1,0 ⁴	5,0 ± 1,0 ⁴
Спн	1181,0 ± 290,0	307,0 ± 83,0 ²	141,0 ± 27,0 ^{3,4}	65,0 ± 14,0 ^{2,4}
Спд/Спн	0,08	0,19	0,51	0,92

Примітки: ¹ $p < 0,05$ — порівняно з GS6; ² $p < 0,01$ — порівняно з GS6, GS8 та GS9–10; ³ $p < 0,05$ — порівняно з GS9–10; ⁴ $p < 0,001$ — порівняно з GS6.

23 — GS8 (4+4) і GS8 (5+3); 15 — GS9 (4+5) та GS9 (5+4); 4 — GS10 (5+5) (див. *табл. 2*).

Дані щодо рівнів ПА в злоякісних пухлинах залежно від ступеня їх диференціювання за шкалою Глісона наведені в *табл. 4*. Достовірних відмінностей у рівнях ПА в пухлинах з показниками GS9 та GS10 не виявлено (можливо в зв'язку з малою кількістю пухлин GS10, $n=4$), тому в таблиці ці групи об'єднані. Як свідчать дані, найвищі рівні Спн та Спд характерні для найменш агресивних пухлин, сума балів яких за шкалою Глісона становила GS6, а найнижчі — для найбільш агресивних пухлин, сума балів яких за шкалою Глісона становила GS9 та GS10.

Показано, що в пухлинній тканині зі зростанням показника Глісона особливо стрімко знижувався вміст Спн. Так, в пухлинах із сумою балів за шкалою Глісона GS7, GS8 та GS9–10 вміст Спн був відповідно у 3,8; 8,4 та 18,2 раза нижчим, ніж у пухлинах з показником Глісона GS6 (див. *табл. 4*, *рис. 2*). Певною мірою, це може свідчити про зв'язок Спн з агресивністю РПЗ.

Зниження в пухлинах рівня Спн позначалося на величині молярного співвідношення Спд/Спн: зі зростанням показника GS значення молярного співвідношення Спд/Спн достовірно підвищувалося: GS6→GS7→GS8→GS9–10: 0,08→0,19→0,51→0,92 (див. *табл. 4*).

Аналогічні результати щодо змін рівнів ПА в РПЗ (у порівнянні з доброякісною гіперплазією) та щодо асоціації рівнів ПА з гістологічною оцінкою пухлин за шкалою Глісона, нами були отримані

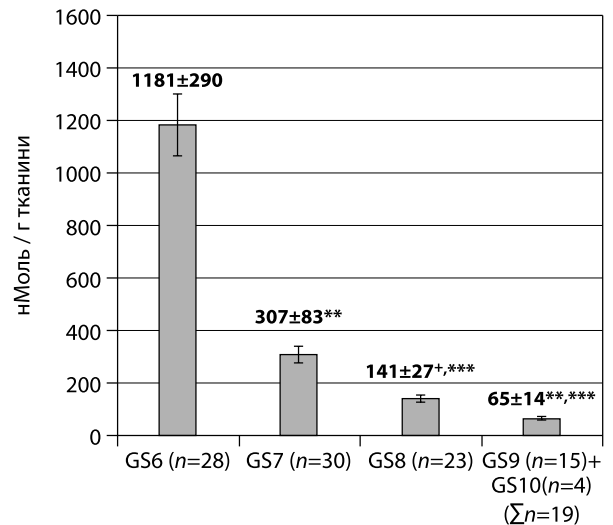


Рис. 2. Рівні Спн в РПЗ в залежності від суми балів за шкалою Глісона (GS). ** — $p < 0,01$ — порівняно з GS6, GS8 та GS9–10; + — $p < 0,05$ — порівняно з GS9–10; *** — $p < 0,001$ — порівняно з GS6

також при дослідженні біопсійного матеріалу. За шкалою Глісона біопсійні зразки злоякісної тканини розподілялись наступним чином: GS6(3+3) — 3; GS7(3+4) — 7; GS8(4+4) — 7; GS9(4+5) — 1; GS9(5+4) — 1; GS10(5+5) — 1.

На *рис. 3* представлено середні значення рівнів N¹-ацетилСпд, Пут, Спд та Спн у біопсійних зразках злоякісної тканини з різним ступенем диференціювання за шкалою Глісона та рівні ПА у біопсійних зразках доброякісної тканини, що були

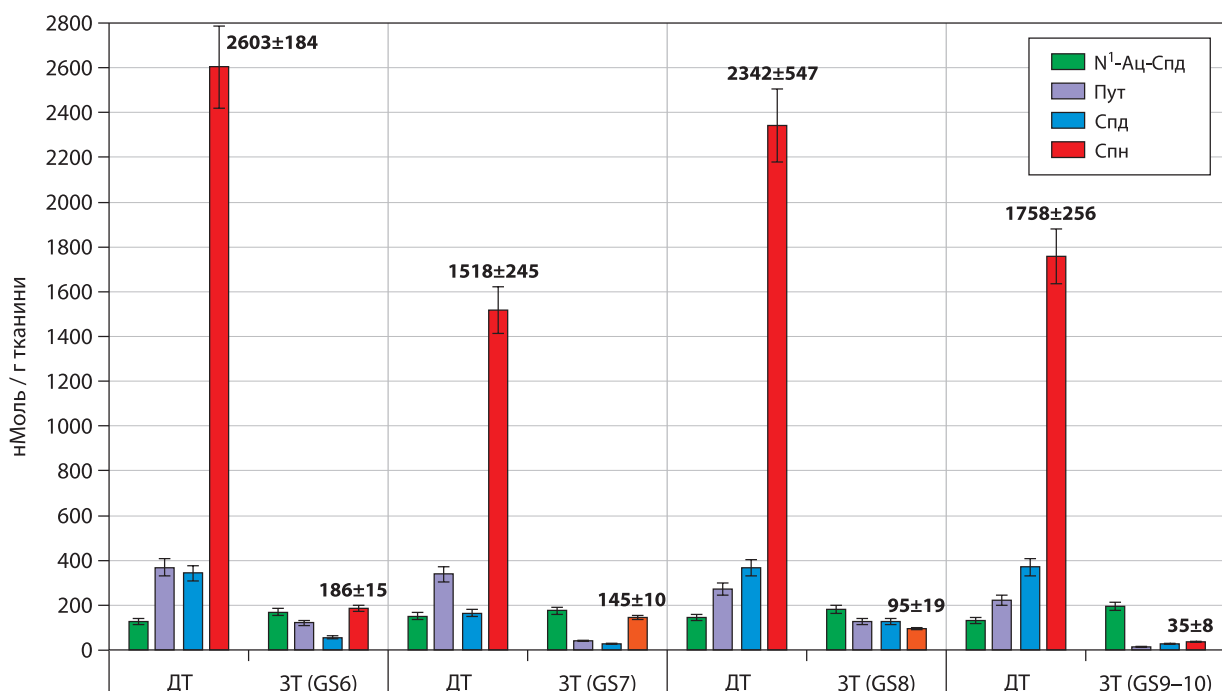


Рис. 3. Рівні N¹-ацетилСпд (N¹-Ац-спд, Пут, Спд) і Спн у біопсійних зразках: ДТ — доброякісна тканина; ЗТ — злоякісно трансформована тканина

Кореляційний зв'язок (коефіцієнти кореляції, r) між рівнями Спн, Спд і Пут в злоякісних пухлинах передміхурової залози та їх оцінкою за шкалою Глісона

ПА	GS6 / GS9-10	GS6 / GS7	GS6 / GS8	GS7 / GS9-10	GS8 / GS9-10
Спн	$r = -0,86$ ($p < 0,001$)	$r = -0,69$ ($p < 0,001$)	$r = -0,86$ ($p < 0,001$)	$r = -0,73$ ($p < 0,001$)	$r = -0,42$ ($p < 0,03$)
Спд	$r = -0,38$ ($p < 0,04$)	$r = -0,36$ ($p < 0,05$)	$r = -0,41$ ($p < 0,03$)	—	—
Пут	$r = -0,34$ ($p < 0,05$)	—	—	—	—

отримані при мультифокальній трепан-біопсії простати. Рівні N^1 -ацетилСпн та N^1, N^{12} -ацетилСпн не представлені, оскільки маса біопсійних зразків була дуже мала (5–6 мг) і зазначені фракції ПА практично не визначались.

Як видно з рисунку, рівні Спн, Спд та Пут в біопсійних зразках злоякісно трансформованої тканини суттєво нижчі у порівнянні зі зразками доброякісної тканини. Зокрема рівні Спн в зразках злоякісної тканини з показниками Глісона GS6, GS7, GS8 та GS9–10 були, відповідно, у 13,8; 10,5; 24,6 та 50,2 раза меншими, ніж у зразках доброякісної тканини, що, ймовірно, обумовлено активацією в злоякісних пухлинах ССАТ та СМО [43, 47, 49, 52]. Рівні ж N^1 -ацетилСпд зі збільшенням показника Глісона, навпаки зростають внаслідок підвищеної експресії ССАТ [43, 49].

Для виявлення зв'язків між рівнями ПА (Спн, Спд, Пут) в пухлинній тканині та гістологічною оцінкою пухлин за шкалою Глісона і ризиком прогресування захворювання були обчислені коефіцієнти кореляції Спірмана.

Як видно з представлених в *табл. 5* даних, саме рівні Спн найбільше асоціювались з оцінкою агресивності пухлин за шкалою Глісона, про що свідчать найвищі показники коефіцієнтів кореляції. При цьому, достовірний обернений зв'язок між рівнями Спн і сумою балів за шкалою Глісона виявлено не тільки для найменш та найбільш агресивних пухлин (GS6/GS9–10), а й для їх проміжних варіантів (GS6/GS7; GS6/ GS8; GS7/GS9–10 та GS8/GS9–10).

Зв'язок рівнів Спн та інших фракцій ПА у злоякісних пухлинах передміхурової залози з ризиком прогресування РПЗ. Для визначення зв'язку між

рівнями ПА у злоякісних пухлинах передміхурової залози та ризиком прогресування захворювання пацієнти були розділені на групи з *локалізованим* (Localized) та *місцево поширеним* (Locally advanced) РПЗ.

Розподіл хворих за групами ризику та поширеністю РПЗ був проведений докт. мед. наук Ю.В. Вітруком згідно рекомендацій International Society for Urological Pathology. У 72 (72,0%) хворих виявлено локалізований РПЗ. З них, у 16 (22,2%) були виявлені пухлини з низьким (Low-risk), у 21 (29,2%) — з середнім (Intermediate-risk), у 35 (48,6%) — з високим (High-risk) ризиком прогресування захворювання. Місцево поширений РПЗ був виявлений у 28 (28,0%) хворих.

В *табл. 6* представлені середні значення рівнів Пут, Спд та Спн в пухлинах хворих з низьким, середнім та високим ризиком прогресування РПЗ.

Рівні Спн, Спд і Пут були найвищими у пухлинах з низьким ризиком, а найменші — у пухлинах з високим ризиком прогресування. Зниження вмісту Пут в пухлинній тканині корелювало з підвищенням ризику прогресування РПЗ. При цьому коефіцієнти кореляції в пухлинах з низьким по відношенню до високого та низьким по відношенню до середнього ризиків були статистично достовірними і становили $r = -0,57$ ($p < 0,003$) та $r = -0,37$ ($p < 0,05$) відповідно. В пухлинах з середнім по відношенню до високого ризику коефіцієнт кореляції для Пут був низьким $r = -0,15$ і недостовірним ($p > 0,05$).

Зменшення рівнів Спд в злоякісних пухлинах також асоціювалось зі зростанням ризику їх прогресування. Так, коефіцієнти кореляції для

Таблиця 6

Рівні ПА (нМоль/г тканини) в пухлинах хворих з локалізованим раком в залежності від ризику прогресування РПЗ

Ризик прогресування	Кількість зразків	Пут	Спд	Спн	Спд/Спн
Низький (Low-risk)	16	113,0 ± 42,0	184,0 ± 24,0	1397,0 ± 269,0	0,13
Середній (Intermediate-risk)	21	39,0 ± 14,0 ¹	86,0 ± 15,0 ¹	699,0 ± 138,0 ¹	0,12
Високий (High-risk)	35	27,0 ± 12,0 ¹	60,0 ± 15,0 ¹	306,0 ± 72,0 ^{1, 2}	0,20

Примітки: ¹ — статистично достовірні відмінності порівняно з показниками Low-risk; ² — достовірні відмінності порівняно з показниками Intermediate-risk.

Рівні ПА (нМоль/г тканини) в злоякісних пухлинах в залежності від поширеності РПЗ

Поширеність РПЗ	Кількість зразків	Пут	Спд	Спн	Спд/Спн
Локалізований (<i>Localized</i>)	72	51,0 ± 13,0	98,0 ± 13,0	699,0 ± 108,0	0,14
Місцево поширений (<i>Locally advanced</i>)	28	17,0 ± 6,0 ¹	61,0 ± 12,0 ¹	288,0 ± 46,0 ¹	0,21
Коефіцієнт кореляції між <i>Localized / Locally advanced</i>		$r = -0,28$ ($p < 0,03$)	$r = -0,24$ ($p < 0,05$)	$r = -0,32$ ($p < 0,02$)	—

Примітка. ¹ — статистично достовірні відмінності порівняно з відповідними показниками вмісту ПА при локалізованому РПЗ.

Спд між пухлинами з низьким по відношенню до високого ризику та з низьким по відношенню до середнього ризику були високими і становили $r = -0,67$ ($p < 0,001$) та $r = -0,62$ ($p < 0,002$) відповідно. Рівні Спд в пухлинах з середнім ризиком хоча й були вищі, ніж у пухлинах з високим ризиком, але коефіцієнт кореляції між цими групами був недостовірним ($r = -0,12$; $p > 0,05$).

Збільшення ризику прогресування РПЗ найбільш сильно асоціювалось зі зниженням рівня Спн. Коефіцієнти кореляції для Спн у порівнюваних групах були наступними: низький по відношенню до високого ризику ($r = -0,75$; $p < 0,001$), низький по відношенню до середнього ризику ($r = -0,53$; $p < 0,01$), середній по відношенню до високого ризику ($r = -0,37$; $p < 0,05$). Це може свідчити, що поміж досліджених фракцій ПА, зниження саме рівня Спн в пухлинах найбільшою мірою пов'язане (асоціюється) з ризиком прогресування РПЗ.

Поряд з цим, виявлено існування достовірних кореляційних зв'язків між рівнями Спн, Спд та Пут в пухлинах та поширеністю захворювання. В табл. 7 наведені дані щодо рівнів ПА в пухлинах при локалізованому та місцево поширеному РПЗ.

В пухлинах хворих з локалізованою формою РПЗ рівні Пут, Спд та Спн у 3,0 ($r = -0,28$; $p < 0,03$); 1,6 ($r = -0,24$; $p < 0,05$) та 2,4 рази ($r = -0,32$; $p < 0,02$) перевищували відповідні значення при місцево поширеній формі РПЗ. Найвищі показники коефіцієнта кореляції були притаманні Спн. Це може свідчити про те, що з досліджених фракцій ПА, саме Спн може бути найбільш інформативним показником для оцінки поширеності та ризику прогресування РПЗ.

Таким чином, виявлено значну різницю у рівнях ПА в доброякісних та злоякісних пухлинах передміхурової залози, показано існування достовірних кореляційних зв'язків між вмістом ПА в злоякісних пухлинах і оцінкою ступеня їх диференціювання за шкалою Глісона та ризиком прогресування захворювання. Це свідчить про потенційну можливість використання ПА як до-

даткових маркерів при встановленні діагнозу, а також в якості додаткових критеріїв для оцінки ризику прогресування РПЗ. Але для остаточних висновків щодо застосування ПА як маркерів при раку передміхурової залози необхідні подальші дослідження з залученням великої кількості клінічного матеріалу.

ВИСНОВКИ

1. В злоякісних пухлинах передміхурової залози рівні всіх фракцій ПА (окрім N¹-ацетилСпд та N¹,N¹²-діацетилСпн) значно нижчі за відповідні значення у доброякісних пухлинах. Це свідчить про доречність використання ПА в якості тканинних маркерів РПЗ.

2. Встановлено обернений зв'язок рівнів Спн і Спд зі ступенем диференціювання пухлин за шкалою Глісона; найвищі рівні цих показників були характерні для пухлин, сума балів яких за шкалою Глісона становила 6, а найнижчі — для пухлин з індексом Глісона 9 та 10.

3. Найбільш тісний зв'язок з гістологічною оцінкою пухлин за шкалою Глісона виявлено для Спн. Це доводить, що зниження рівнів Спн в найбільшій мірі асоціюється з агресивністю пухлин та свідчить про потенційну можливість використання Спн як додаткового тканинного маркера для оцінки агресивності РПЗ.

4. Максимальні рівні Спн, Спд та Пут характерні для пухлин з низьким ризиком, а найнижчі — для пухлин з високим ризиком прогресування. Найбільш сильний обернений зв'язок між групами ризику (низький → середній → високий) і зменшенням вмісту ПА встановлено для фракції Спн.

5. Аналогічні дані щодо змін рівнів ПА були отримані при дослідженні біопсійних зразків. Рівні Спн, Спд та Пут в біопсійних зразках зі злоякісної тканини були суттєво нижчими у порівнянні з навколишньою доброякісною тканиною. Показники рівнів Спн у біопсійному матеріалі зі злоякісної тканини, як і у випадку післяопераційних зразків, асоціювались з гістологічною оцінкою пухлин за шкалою Глісона.

6. Встановлено існування оберненого кореляційного зв'язку між рівнями Спн, Спд та Пут в пухлинах та поширеністю захворювання (локалізований/місцево-поширений РПЗ). В пухлинах хворих з локалізованою формою РПЗ рівні Пут, Спд та Спн у 3,9 ($p < 0,03$); 1,6 ($p < 0,05$) та 2,4 рази ($p < 0,02$) відповідно перевищували їх значення в пухлинах при місцево-поширеній формі РПЗ. Найвищі показники коефіцієнта кореляції встановлені для Спн.

7. При дослідженні біопсійного та післяопераційного матеріалу хворих з підозрою на РПЗ та з діагностованим РПЗ, поряд з визначенням гістологічного типу пухлин, для уточненої діагностики, оцінки потенціалу агресивності злоякісних пухлин та ризику прогресування захворювання доцільно проводити визначення ПА. Визначення цих маркерів в пухлинному матеріалі сприятиме індивідуалізованому підходу до планування та вибору схем терапії, що дозволить поліпшити ефективність лікування та якість життя пацієнтів.

Робота виконана в рамках НДР “Експресія фактора транскрипції NF- κ B і ферментів обміну поліамінів, рівні поліамінів та активність РНК-аз в пухлинах передміхурової залози як потенційні критерії прогнозу перебігу захворювання” (№ держреєстрації 0118U005467).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics 2022. *CA: A Cancer J Clinicians* 2022; **72** (1): 7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>.
2. Bernard B, Burnett C, Sweeney CJ, *et al.* Impact of age at diagnosis of de novo metastatic prostate cancer on survival. *Cancer* 2020; **126** (5), 986–93. <https://doi.org/10.1002/cncr.32630>.
3. Fedorenko Z, Sumkina O, Goroh Ye, *et al.* Cancer in Ukraine, 2020–2021. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. *Bull Natl Cancer Reg Ukr; Kyiv*; 2022; **23**: 132 p. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF/BULL_23.pdf (in Ukrainian).
4. Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab* 2016; **23**: 27–47. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.006>.
5. Cheung PK, Ma MH, Tse HF, *et al.* The applications of metabolomics in the molecular diagnostics of cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2019; **19** (1): 785–93. doi.org/10.1080/14737159.2019.1656530.
6. Gómez-Cebrián N, Poveda JL, Pineda-Lucena A, Puchades-Carrasco L. Metabolic phenotyping in prostate cancer using multi-omics approaches. *Cancers (Basel)* 2022; **14** (3): 596. [doi: 10.3390/cancers14030596](https://doi.org/10.3390/cancers14030596).
7. Vander Heiden MG, Lunt SY, Dayton TL, *et al.* Metabolic pathway alterations that support cell proliferation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011; **76**: 325–334. [doi: 10.1101/sqb.2012.76.010900](https://doi.org/10.1101/sqb.2012.76.010900).
8. Harris AL. Development of cancer metabolism as a therapeutic target: new pathways, patient studies, stratification and combination therapy. *Br J Cancer* 2020; **122**: 1–3. [doi: 10.1038/s41416-019-0666-4](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0666-4).
9. Lyssiotis CA, Negrath D. Metabolic reprogramming and vulnerabilities in cancer. *Cancers* 2019; **12**: 90. [doi: 10.3390/cancers12010090](https://doi.org/10.3390/cancers12010090).
10. Stine ZE, Schug ZT, Salvino JM, Dang CV. Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology. *Nat Rev Drug Discov* 2021; **3**: 2–22. [doi: 10.1038/s41573-021-00339-6](https://doi.org/10.1038/s41573-021-00339-6).
11. Cancer: prediction, diagnosis, progression, prognosis, and recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; **25** (6): 887–906. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-1223>.
12. Lima AR, Bastos Mde L, Carvalho M, *et al.* Biomarker discovery in human prostate cancer: an update in metabolomics studies. *Transl Oncol* 2016; **9** (4): 357–70. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.05.004>.
13. Lin Y, Zhao X, Miao Z, *et al.* Data-driven translational prostate cancer research: from biomarker discovery to clinical decision. *J Transl Med* 2020; **18**: 119–36. [doi: 10.1186/s12967-020-02281-4](https://doi.org/10.1186/s12967-020-02281-4).
14. Kdadra M, Höckner S, Leung H, *et al.* Metabolomics biomarkers of prostate cancer: a systematic review. *Diagnostics (Basel)* 2019; **9**: 21–65. [doi: 10.3390/diagnostics9010021](https://doi.org/10.3390/diagnostics9010021).
15. Zadovnyi TV, Borikun TV, Lukianova NYu, *et al.* Expression of miRNA-126, -205 AND -214 in benign and malignant neoplasms of the prostate gland: possible diagnostic and prognostic significance. *Oncology* 2019; **21** (1): 10–6. [doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7695](https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7695). (in Ukrainian).
16. Polyamines. A Universal molecular nexus for growth, survival, and specialized metabolism. Kusano T, Suzuki H. (eds). Springer 2015: 330 p. ISBN-10: 4431552111.
17. Igarashi K, Kashiwagi K. The functional role of polyamines in eukaryotic cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2019; **107**: 104–15. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.12.012>.
18. Igarashi K, Kashiwagi K. Functional roles of polyamines and their metabolite acrolein in eukaryotic cells. *Amino Acids* 2021; **53**: 1473–92. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03073-w>.
19. Zahedi K, Barone S, and Soleimani M. Polyamines and their metabolism: from the maintenance of physiological homeostasis to the mediation of disease. *Medical Sciences* 2022; **10** (3): 38. <https://doi.org/10.3390/medsci10030038>.
20. Childs AC, Mehta DJ, Gerner EW. Polyamine-dependent gene expression. *Cell Mol Life Sci* 2003; **60** (7): 1394–406. [doi: 10.1007/s00018-003-2332-4](https://doi.org/10.1007/s00018-003-2332-4).
21. Li J, Meng Y, Wu X, *et al.* Polyamines and related signaling pathways in cancer. *Cancer Cell Int* 2020; **20**: 539. [doi: 10.1186/s12935-020-01545-9](https://doi.org/10.1186/s12935-020-01545-9).
22. Bachmann AS, Geerts D. Polyamine synthesis as a target of MYC oncogenes. *J Biol Chem*. 2018; **293** (48): 18757–69. [doi: 10.1074/jbc.TM118.003336](https://doi.org/10.1074/jbc.TM118.003336).
23. Guo Yu, Ye Q, Deng P, *et al.* Spermine synthase and MYC cooperate to maintain colorectal cancer cell survival by repressing Bim expression. *Nat Commun* 2020; **11**: 3243. [doi: 10.1038/s41467-020-17067-x](https://doi.org/10.1038/s41467-020-17067-x).
24. Berdinskikh NK, Zaletok SP. Poliaminy i opukholevyi rost. *Kiyv: Nauk. dumka*, 1987. 140 p. (in Russian).
25. Zaletok S. The role of polyamines in carcinogenesis and tumor growth. In: *Onkolohiya. Lektsiyi*. Chekhun VF (eds). K: Zdorov'ya Ukrayiny, 2010: 354–70. (in Ukrainian).
26. Casero RA Jr, Murray Stewart T, Pegg AE. Polyamine metabolism and cancer: treatments, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer* 2018; **18** (11): 681–95. [doi: 10.1038/s41568-018-0050-3](https://doi.org/10.1038/s41568-018-0050-3).

27. Cohen SS. A guide to the polyamines. NY: Oxford Univ Press, 1998: 240 p.
28. Harrison GA. Spermine in human tissues. Biochem J 1931; CCII: 1885–92.
29. Harrison GA. CLIII. The approximate determination of spermine in single human organs. Biochem J 1933; CLIII: 1152–6.
30. Palavan-Unsal, Aloglu-Senturk SM, Arisan D. The function of polyamine metabolism in prostate cancer. Exp. Oncol 2006; **28**: 178–86.
31. Shukla-Dave A, Castillo-Martin M, Chen M, et al. Ornithine decarboxylase is sufficient for prostate tumorigenesis via androgen receptor signaling. Am J Pathol 2016; **186** (12): 3131–45. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.08.021.
32. Huang W, Eickhoff JC, Mehraein-Ghomi F, et al. Expression of spermidine/spermine N1-acetyl transferase (SSAT) in human prostate tissues is related to prostate cancer progression and metastasis. Prostate 2015; **75**: 1150–9. doi: 10.1002/pros.22996.
33. Zabala-Letona A, Arruabarrena-Aristorena A, Martín-Martín N, et al. mTORC1-dependent AMD1 regulation sustains Polyamine metabolism in prostate cancer. Nature 2017; **547** (7661): 109–13. doi: 10.1038/nature22964.
34. Smith R, Litwin M, Lu Y, Zetter B. Identification of an endogenous inhibitor of prostate carcinoma cell growth. Nature Med 1995; **1**: 1040–5. doi: 10.1038/nm1095-1040.
35. Koike C, Chao DT, and Zetter BR. Sensitivity to polyamine-induced growth arrest correlates with antizyme induction in prostate carcinoma cells. Cancer Res 1999; **59**: 6109–12.
36. Andersen MK, Giskeødegård GF, Tessem M-B. Metabolic alterations in tissues and biofluids of prostate cancer patients. Curr Opin Endocr Metab Res 2020; **10**: 23–8. doi: 10.1016/j.coemr.2020.02.003
37. Zaletok S, Klenov O, Bentråd V, et al. Polyamines as new potential biomarkers for differential diagnosis of prostate cancer and estimation of its aggressiveness. Exp Oncol 2022; **44** (2): 148–154. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17758.
38. Pérez-Riesgo E, Hernando-Pérez E, Feijóo V, et al. Transcriptional basis of Ca²⁺ remodeling reversal induced by polyamine synthesis inhibition in colorectal cancer cells. Cancers (Basel) 2023; **15** (5): 1600. doi: 10.3390/cancers15051600.
39. Meyskens F, Simoneau A, Gerner E. Chemoprevention of prostate cancer with the polyamine synthesis inhibitor difluoromethylornithine. Recent Results Cancer Res 2014; **202**: 115–120. doi: 10.1007/978-3-642-45195-9_14.
40. Gerbaut L. Determination of erythrocytic polyamines by reversed-phase liquid chromatography. Clin Chem 1991; **37**: 2117–20.
41. Lakin GF. Biometrics. M: Vysshaya shkola 1990: 352 p. (in Russian).
42. Gubler EV, Genkin AA. Application of non-parametric criteria of statistics in medical and biological research. Lenin-grad 1973: 141 p. (in Russian).
43. Tessem MB, Bertilsson H, Angelsen A, et al. A Balanced tissue composition reveals new metabolic and gene expression markers in prostate cancer. PLoS One 2016; **11**: e0153727. doi: 10.1371/journal.pone.0153727/
44. McDunn JE, Li Z, Adam K-P, et al. Metabolomic signatures of aggressive prostate cancer. The Prostate 2013; **73** (14): 1547–60. doi: 10.1002/pros.22704.
45. Affronti HC, Rowsam AM, Pellerite AJ, et al. Pharmacological polyamine catabolism upregulation with methionine salvage pathway inhibition as an effective prostate cancer therapy. Nat Commun 2020; **11** (1): 52–67. doi: 10.1038/s41467-019-13950-4/
46. Sun L, Yang J, Qin Y, et al. Discovery and antitumor evaluation of novel inhibitors of spermine oxidase. J Enz Inhib Med Chem 2019; **34** (1): 1140–51. doi: 10.1080/14756366.2019.1621863.
47. Peng Q, Wong CY-P, Cheuk IW-y, et al. The emerging clinical role of spermine in prostate cancer. Int J Mol Sci 2021; **22**: 4382–402. doi: 10.3390/ijms22094382.
48. Battaglia V, DeStefano Shields C, Murray-Stewart T, et al. Polyamine catabolism in carcinogenesis: potential targets for chemotherapy and chemoprevention. Amino Acids 2014; **46** (3): 511–9. doi: 10.1007/s00726-013-1529-6.
49. Bentråd VV, Zaletok SP, Klenov OO, et al. Expression of genes encoding polyamine enzymes in malignant and benign tumors of the human prostate. Oncology 2020; **22** (1–2): 32–5. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-22-1-2020-g.8739.
50. Giskeødegård GF, Bertilsson H, Selnæs KM, et al. Spermine and citrate as metabolic biomarkers for assessing prostate cancer aggressiveness. PLoS One 2013; **8** (4): e62375. doi: 10.1371/journal.pone.0062375.
51. Braadland PR, Giskeødegård G, Sandmark E, et al. Ex vivo metabolic fingerprinting identifies biomarkers predictive of prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. Br J Canc 2017; **117**: 1656–64. doi: 10.1038/bjc.2017.346.
52. Goodwin AC, Jadallah S, Toubaji A, et al. Increased spermine oxidase expression in human prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia tissues. Prostate 2008; **68**: 766–72. doi: 10.1002/pros.20735.

POLYAMINES IN PROSTATE CANCER: THE RELATIONSHIP WITH THE AGGRESSIVENESS OF TUMORS AND THE RISK OF DISEASE PROGRESSION

S.P. Zaletok¹, O.O. Klenov¹, V.V. Bentråd¹,
M.P. Prylutskiy¹, Yu.V. Yanish¹, Yu.V. Vitruk²,
E.O. Stakhovsky²

¹ R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine,

² National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Summary. Altered metabolism is one of the key molecular characteristics of prostate cancer (PCa). The search for

new tissue biomarkers that could be used for diagnosis, assessment of aggressiveness and risk of progression of PCa is an urgent problem. In this regard, polyamines (PA) — spermine (Spn), spermidine, putrescine — substances necessary for cell proliferation and growth deserve special attention. **Aim:** to investigate PA levels in postoperative and biopsy specimens of benign and malignant human prostate tumors to determine the potential for their use for more accurate differential diagnosis, assessment of the aggressiveness of PCa and the risk of disease progression. **Object and methods:** the study was conducted on 120 postoperative samples from patients with PCa (n = 100) and with benign prostatic hyperplasia (BHP, n = 20),

as well as on 40 samples obtained in multifocal trepan-biopsy of prostate (20 samples of malignant tissue and 20 samples of benign tumor tissue). The method of high-performance liquid chromatography (HPLC) was used to determine PA. Statistical processing of the results was carried out by the methods of variational statistics using standard licensed computer programs STATISTICA 6.0, Microsoft Excel. The significance of the differences between indicators in different groups was assessed using the Student's *t*-test. Differences were considered significant at $p < 0.05$. Spearman's correlation coefficients were calculated to identify correlative relationships between the studied indicators. **Results:** it was established that in prostatic hyperplasia, PA levels are significantly higher than those in malignant tumors of the prostate. The most significant difference between PCa and BHP was observed for Spn. The relationship between the level of Spn and the histological evaluation of the differentiation of the PCa according to the Gleason Score and the risk of disease progression was established. **Conclusions:** the inverse relationship of Spn levels with the degree of differentia-

tion of tumors according to the Gleason Score and the risk of disease progression indicate the participation of spermine in the formation of the aggressiveness of prostate cancer and demonstrate the perspective of its use as an additional tissue marker for the differential diagnosis of prostate tumors, assessment of the malignancy of prostate cancer and the risk of disease progression.

Keywords: prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, Gleason scale, aggressiveness of tumors, risk of progression, polyamines, spermine.

Адреса для листування:

Залеток С.П.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України
E-mail: sophiazaletok@ukr.net

Одержано: 18.07.2023